

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 088 590 A1

1-3, 11-12,
19-21 +
40
(12a)

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
04.04.2001 Patentblatt 2001/14

(51) Int Cl.7: **B01L 3/00**
// C12Q1/68, C12M1/38,
C12N1/06

(21) Anmeldenummer: 00810855.7

(22) Anmeldetag: 20.09.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• Elsener, Donat
8708 Männedorf (CH)
• Ryser, Daniel
8712 Stäfa (CH)

(30) Priorität: 29.09.1999 CH 178299

(74) Vertreter: **Wagner, Wolfgang, Dr. Phil., Dipl.-Phys.**
c/o Zimmerli, Wagner & Partner AG
Löwenstrasse 19
8001 Zürich (CH)

(71) Anmelder: Tecan AG
8634 Hombrechtikon (CH)

(54) Thermocycler sowie Hebeelement für Mikrotiterplatte

(57) In einigen der Sacklöcher (6) zwischen Vertiefungen (4) einer Heizfläche (3) sind Hebeelemente (7) angeordnet, welche nach dem Öffnen eines Deckels eine Mikrotiterplatte (13) von der Heizfläche (3) ablösen und etwa 2 bis 3 mm anheben, so dass sie ohne Kraftaufwand abgenommen werden kann. Jedes Hebe-

element (7) besteht aus einer Spiralfeder (8) und einem in dieselbe eingesteckten Kontaktstift (9) aus z. B. PEEK, der mit einer runden ebenen Stossfläche (12) gegen die Unterseite der Mikrotiterplatte (13) drückt. Die Federkonstante des Hebeelements (7) liegt bei ca. 6 N/mm.

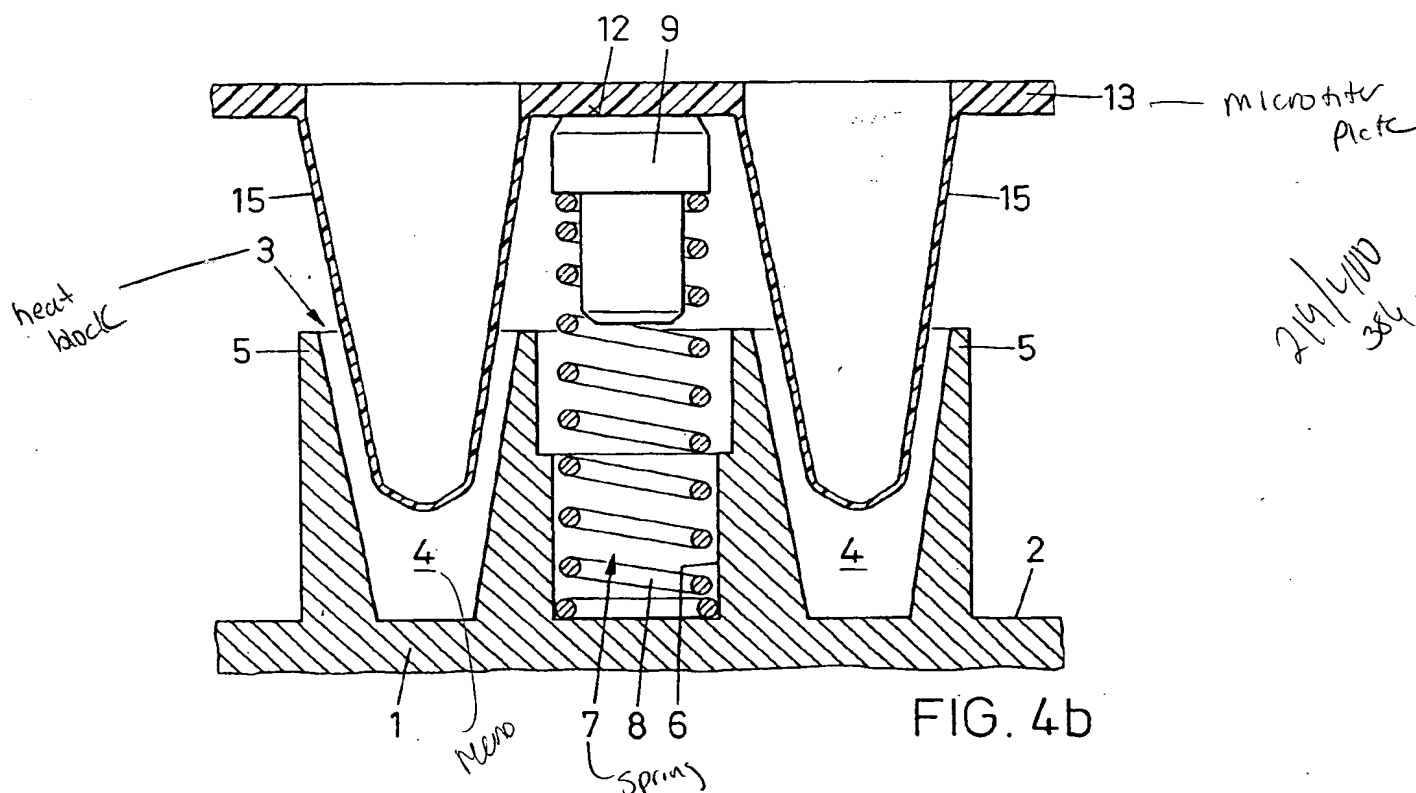


FIG. 4b

EP 1 088 590 A1

Beschreibung**Technisches Gebiet**

[0001] Die Erfindung betrifft einen Thermocycler. Derartige Geräte werden dazu verwendet, den Inhalt der Kavitäten von Mikrotiterplatten Temperaturzyklen zu unterwerfen, die bestimmte chemische Reaktionen auslösen. Ausserdem betrifft sie ein Hebeelement zur Verwendung in Thermocyclern.

Stand der Technik

[0002] Bei bekannten gattungsgemässen Thermocyclern besteht das Problem, dass die Mikrotiterplatte, die im Interesse eines guten Wärmeübergangs eng an der Heizfläche anliegt, häufig mit ihr verbäckt und dann nur sehr schwer wieder von ihr zu lösen ist. Dies macht entweder heikle manuelle Eingriffe nötig oder erfordert zur Aufbringung verhältnismässig grosser Kräfte von 150 N und mehr geeignete und entsprechend schwere und teure Handhabungsgeräte. Eine Abhilfemöglichkeit ist die Verwendung von Teflonspray, die ein Anbacken der Mikrotiterplatte verhindern kann. Sie muss jedoch bei jeder Platte wiederholt werden und kompliziert die Abläufe.

Darstellung der Erfindung

[0003] Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, einen bekannten gattungsgemässen Thermocycler so zu verbessern, dass die Mikrotiterplatten nach der Behandlung jeweils ohne besonderen Kraftaufwand abgehoben und entfernt werden können. Diese Aufgabe wird durch die Merkmale im Kennzeichen des Anspruchs 1 gelöst.

[0004] Es hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemässen Massnahmen bewirken, dass nach Abnehmen des Deckels die Mikrotiterplatte angehoben wird, was ein bequemes Fassen und Abheben derselben ohne Kraftaufwand ermöglicht. Dadurch ist gegebenenfalls die manuelle Entfernung der Mikrotiterplatte wesentlich erleichtert, vor allem aber kann sie auch ohne jeden manuellen Eingriff mittels Handhabungsgeräten des sonst im Laborbereich üblichen Typs erfolgen.

[0005] Weiter werden durch die Erfindung besonders geeignete Hebeelemente für erfindungsgemässe Thermocycler angegeben.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0006] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Figuren, welche lediglich ein Ausführungsbeispiel darstellen, näher erläutert. Es zeigen

Fig. 1 eine Draufsicht auf die Heizplatte eines erfindungsgemässen Thermocyclers,

Fig. 2 vergrössert einen Ausschnitt aus einer Draufsicht gemäss Fig. 1,

Fig. 3 in perspektivischer Darstellung ein erfindungsgemässes Hebeelement,

Fig. 4a einen Schnitt längs IV-IV in Fig. 2, zusätzlich mit Mikrotiterplatte und Deckel und

Fig. 4b einen Schnitt entsprechend Fig. 4a bei abgenommenem Deckel.

Wege zur Ausführung der Erfindung

[0007] Der Thermocycler, der z. B. zur Aufnahme einer 8×12-Mikrotiterplatte der Dimension 85 mm × 130 mm geeignet sein kann, verfügt über eine Heizplatte 1, welche eine von einem Randstreifen 2 umgebene, demselben gegenüber etwas höhergelegte Heizfläche 3 bildet, in welcher in einem regelmässigen quadratischen Raster runde Vertiefungen 4 angeordnet sind, deren jede von einer umlaufenden, die Grundebene der Heizfläche 3 überragenden Wand 5 (Fig. 2) umgeben ist. Zwischen vier Vertiefungen 4 ist jeweils ein Sackloch 6 angebracht.

[0008] In insgesamt sechs der Sacklöcher 6 sind, etwa gleichmässig über die Heizfläche 3 verteilt, sechs Hebeelemente 7 angeordnet. Jedes der Hebeelemente 7 besteht (Fig. 3) aus einer zylindrischen Spiralfeder 8 aus rostfreiem Stahl, deren unterste Windung gegenüber den anderen etwas erweitert ist und einem Kontaktstift 9, dessen etwa zylindrischer Schaft 10 in das obere Ende der Spiralfeder 8 eingesteckt und durch Reibschluss in derselben festgehalten ist.

[0009] Der Schaft 10 trägt einen etwa scheibenförmigen Kopf 11, der ihn seitlich überragt und an dessen Unterseite das obere Ende der Spiralfeder 8 anstösst, während seine Oberseite eine runde ebene Stossfläche 12 bildet. Der Kontaktstift 9 ist rotationssymmetrisch und einstückig aus einem hitzebeständigen Kunststoff wie PEEK, PTFE, FP, PPS, PI z. B. im Spritzgussverfahren hergestellt. Er kann auch etwa aus Keramik bestehen, doch ist dann die Herstellung in der Regel aufwendiger und teurer. Der Kontaktstift 9 ist zwischen 3 mm und 8 mm, vorzugsweise ca. 6 mm lang. Der Durchmesser der Stossfläche 12 liegt zwischen 3 mm und 7 mm, vorzugsweise bei 5 mm.

[0010] Das Hebeelement 7 weist eine Länge von zwischen 15 mm und 20 mm, vorzugsweise von ca. 16 mm auf. Seine Federkonstante liegt in der entspannten Ruhelage zwischen 5 N/mm und 7,5 N/mm, insbesondere bei 6 N/mm. In Anpassung an verschiedene Ausbildungen der Heizplatte und abhängig von der Dichte, mit der die Hebeelemente 7 auf der Heizfläche angeordnet sind und die im oben beschriebenen Fall bei 1 pro 18,4 cm² liegt und in der Regel mindestens 1 pro 30 cm² beträgt, können natürlich auch andere Dimensionen und Eigenschaften gewählt werden.

[0011] Die Spiralfeder 8 ist jeweils so dimensioniert, dass die etwas erweiterte unterste Windung im Sackloch 6 leicht radial zusammengedrückt ist, so dass zwischen derselben und der Wand des Sacklochs 6 Reibschluss besteht. Das Hebeelement 7 ist so ausreichend fixiert, kann aber trotzdem leicht entfernt werden. Die übrigen Windungen sind von der Wand des Sacklochs 6 frei, so dass die Kompression der Spiralfeder 8 nicht behindert ist.

[0012] Beim Einsatz des Thermocyclers wird auf die Heizfläche 3 (Fig. 4a,b) manuell oder vorzugsweise mittels eines geeigneten Handhabungsgeräts, z. B. eines Robotarms eine Mikrotiterplatte 13, die gewöhnlich aus Kunststoff, z. B. Polypropylen besteht, aufgesetzt und ein klappbarer Deckel 14 des Thermocyclers auf dieselbe gesenkt, so dass jede ihrer Kavitäten 15 in eine entsprechende Vertiefung 4 gedrückt wird und an deren Wand anliegt (Fig. 4a). Damit ist ein guter Wärmeübergang zwischen der Heizplatte 1 und den Proben in den Kavitäten 15 gesichert. Die Spiralfedern 8 der Hebeelemente 7, die im entspannten Zustand ca. 6 mm über die Ränder der Wände 5 überstehen, werden dabei durch den Druck, den die Mikrotiterplatte 13 auf die Stossflächen 12 ihrer Kontaktstifte 9 ausübt, komprimiert und um 2 bis 3 mm verkürzt.

[0013] Nach der thermischen Behandlung der Proben in der Mikrotiterplatte 13, die z. B. zur Auslösung einer PCR-Reaktion eine grössere Anzahl Temperaturzyklen durchlaufen können, die jeweils beispielsweise aus einer Erwärmung von 4°C auf 96°C mit darauffolgender Abkühlung auf 4°C bestehen können, wird der Deckel 14 wieder hochgeklappt. Jedes der komprimierten Hebeelemente 7 übt eine nach oben gerichtete Kraft von ca. 15 N auf die Mikrotiterplatte 13 aus. Dies genügt, um allfällige Verbackungen zu lösen und, eventuell mit einer Verzögerung von einigen Sekunden, die Mikrotiterplatte 13 von der Heizfläche 3 abzuheben (Fig. 4b). Die so angehobene, mit der Heizfläche 3 nicht mehr verbundene Mikrotiterplatte 13 kann nun ohne weiteres und ohne grösseren Kraftaufwand abgenommen werden, was wiederum durch einen Robotarm geschehen kann.

[0014] Es hat sich gezeigt, dass es im allgemeinen genügt, wenn die Hebeelemente zusammen eine Kraft von ca. 0,8 N/cm², vorzugsweise 1 N/cm² auf die Mikrotiterplatte ausüben. Kontaktstifte aus PEEK haben sich insofern gut bewährt, als sie temperaturbeständig sind und nicht mit Mikrotiterplatten aus den üblichen Materialien wie Polypropylen verbacken, so dass der leichte Reibschluss genügt, um die Hebeelemente 7 in den Sacklöchern 6 festzuhalten.

[0015] Abgesehen von den Hebeelementen 7 kann der Thermocycler einem bekannten Typ, z. B. PTC 225 Tetrad der MJ Research, Inc. entsprechen. Es ist auch möglich, bekannte Thermocycler mit Hebeelementen nachzurüsten.

Bezugszeichenliste

[0016]

- | | | |
|----|----|------------------|
| 5 | 1 | Heizplatte |
| | 2 | Randstreifen |
| | 3 | Heizfläche |
| | 4 | Vertiefung |
| | 5 | Wand |
| 10 | 6 | Sackloch |
| | 7 | Hebeelement |
| | 8 | Spiralfeder |
| | 9 | Kontaktstift |
| | 10 | Schaft |
| 15 | 11 | Kopf |
| | 12 | Stossfläche |
| | 13 | Mikrotiterplatte |
| | 14 | Deckel |
| 20 | 15 | Kavität |

Patentansprüche

1. Thermocycler mit einer Heizplatte (1), welche eine Heizfläche (3) zur Aufnahme einer Mikrotiterplatte (13), deren Kavitäten (15) in in der Heizfläche (3) angebrachte Vertiefungen (4) aufgenommen werden, bildet sowie mit einem gegen die Heizfläche (3) absenkbaren und hebbaren Deckel (14), **dadurch gekennzeichnet, dass** über die Heizfläche (3) mehrere elastisch komprimierbare Hebeelemente (7) verteilt sind, welche mindestens bei abgehobenem Deckel (14) über die Ränder der Vertiefungen (4) überstehen.
2. Thermocycler nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Ueberstand der Hebeelemente (7) mindestens 2 mm, vorzugsweise mindestens 5 mm beträgt.
3. Thermocycler nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Dichte der Hebeelemente (7) mindestens 1 pro 30 cm² beträgt.
4. Thermocycler nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** jedes Hebeelement (7) an der Heizfläche (3) abnehmbar fixiert ist.
5. Thermocycler nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** jedes Hebeelement (7) in ein Sackloch (6) in der Heizfläche (3) eingesetzt ist.
6. Thermocycler nach den Ansprüchen 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Fixierung des Hebeelements (7) durch Reibschluss mit den Wänden des Sacklochs (6) hergestellt ist.

7. Hebeelement für einen Thermocycler nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** es ein in Längsrichtung komprimierbares längliches Federelement umfasst, welches ein Kontaktteil trägt, das eine quer zur Längsrichtung orientierte Stossfläche (12) am oberen Ende des Hebeelementes bildet. 5
8. Hebeelement nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Kontaktteil aus Kunststoff, vorzugsweise PEEK, PTFE, FP, PPS oder PI besteht. 10
9. Hebeelement nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Federelement als Spiralfeder (8) ausgebildet ist und das Kontaktteil als Kontaktstift (9), welcher einen vom oberen Teil der Spiralfeder (8) umgebenen Schaft (10) umfasst sowie einen seitlich auskragenden Kopf (11), der auf dem oberen Ende der Spiralfeder (8) aufsitzt und dessen Oberseite die Stossfläche (12) bildet. 15 20
10. Hebeelement nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die unterste Windung der Spiralfeder (8) etwas erweitert ist. 25
11. Hebeelement nach Anspruch 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Kontaktstift (9) rotationssymmetrisch ausgebildet ist. 30
12. Hebeelement nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** sowohl der Schaft (10) als auch der Kopf (11) des Kontaktstiftes (9) im wesentlichen zylindrisch sind. 35
13. Hebeelement nach einem der Ansprüche 7 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** seine Länge zwischen 15 mm und 20 mm und der Durchmesser der Stossfläche (12) mindestens 3 mm beträgt. 40
14. Hebeelement nach einem der Ansprüche 7 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** seine Federkonstante mindestens 5 N/mm beträgt. 45

50

55

60

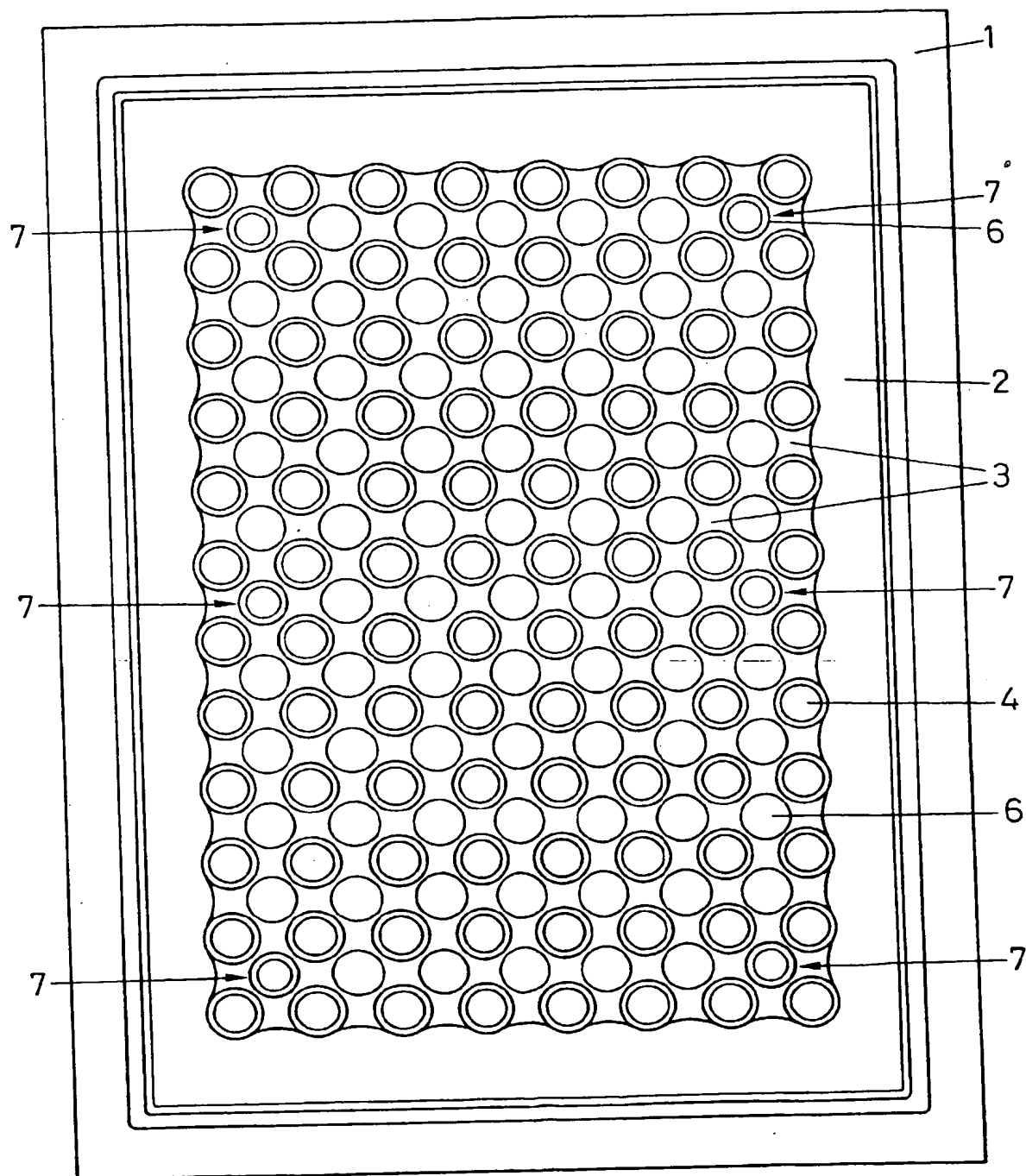
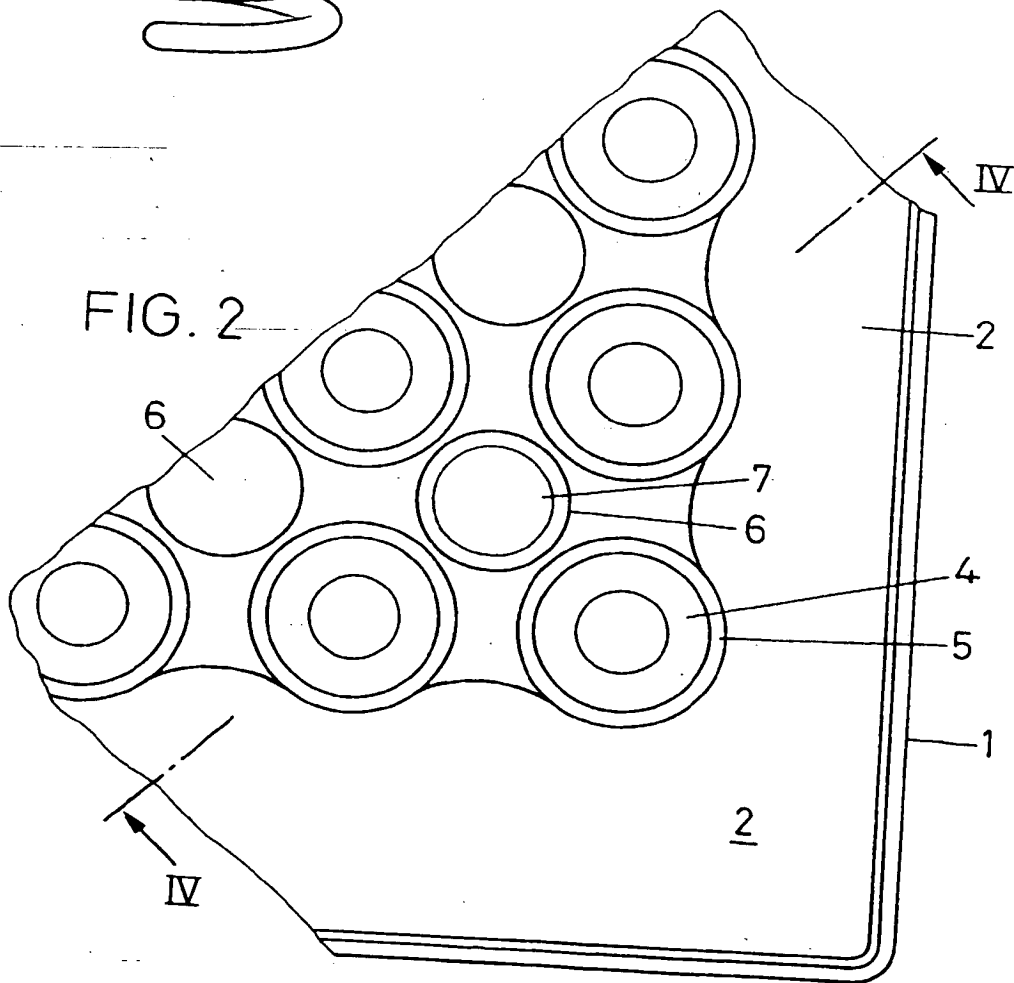
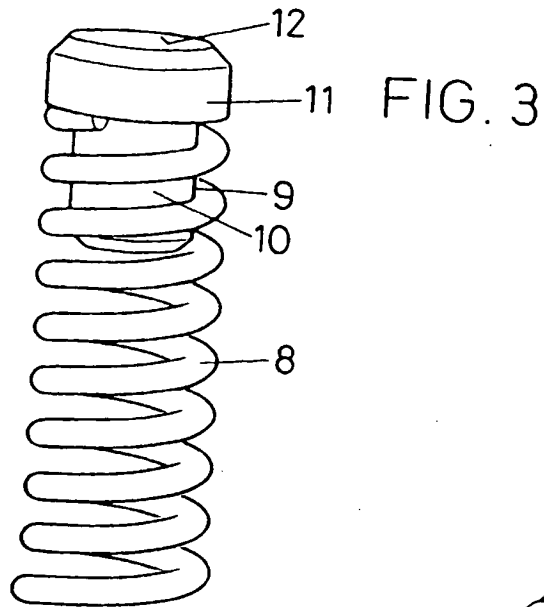


FIG. 1



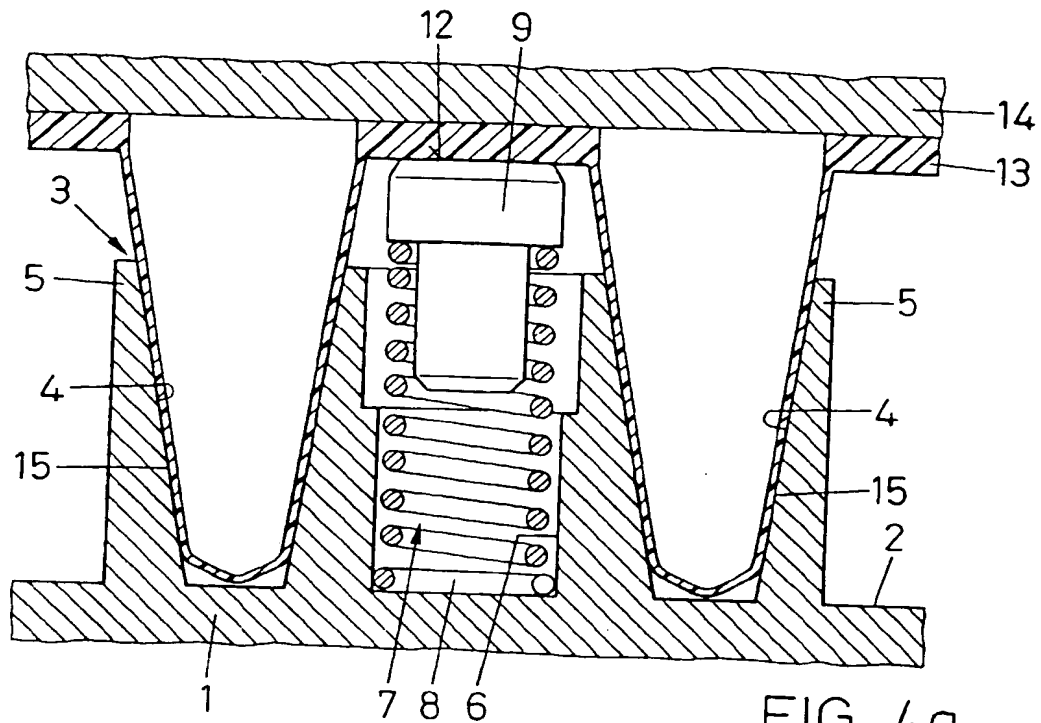


FIG. 4a

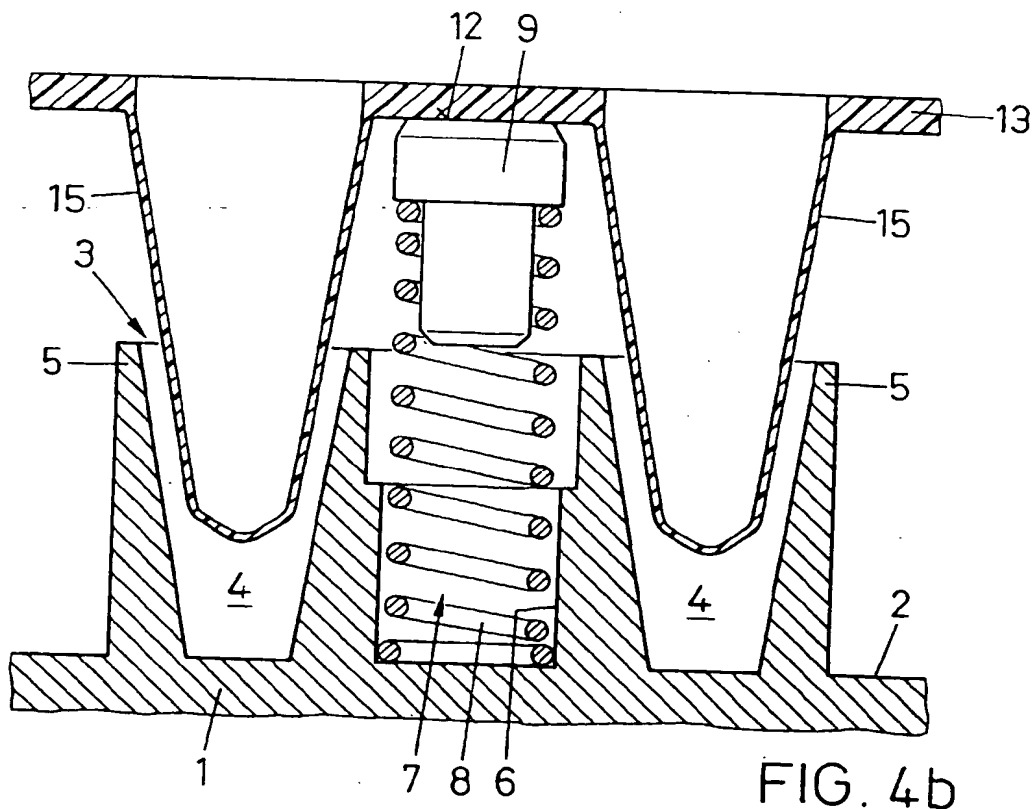


FIG. 4b



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 81 0855

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Y	DE 197 39 119 A (UNIV SCHILLER JENA) 11. März 1999 (1999-03-11) * Spalte 3, Zeile 42 - Spalte 3, Zeile 68 * * Abbildungen 1,3,4 *	1,4,7	B01L3/00 //C1201/68, C12M1/38, C12N1/06
Y	US 3 634 651 A (SIEGEL MAXWELL E ET AL) 11. Januar 1972 (1972-01-11) * Spalte 1, Zeile 66 - Spalte 2, Zeile 5 * * Spalte 3, Zeile 5 - Spalte 3, Zeile 15 * * Spalte 3, Zeile 30 - Spalte 3, Zeile 65 *	1,4,7	
A	* Spalte 4, Zeile 6 - Spalte 4, Zeile 49 *	6	
A	US 5 346 672 A (STAPLETON MARILYN J ET AL) 13. September 1994 (1994-09-13) * Spalte 7, Zeile 37 - Spalte 8, Zeile 5 * * Spalte 10, Zeile 8 - Spalte 10, Zeile 16 * * Spalte 13, Zeile 48 - Spalte 13, Zeile 60 * * Abbildungen 1,2 *	1,7-9, 11,12	
A	US 5 030 418 A (MIYATA YUKIHide) 9. Juli 1991 (1991-07-09) * Spalte 10, Zeile 57 - Spalte 11, Zeile 56 * * Abbildung 6 *	1,7,9, 11,12	B01L C12Q C12M C12N
A	EP 0 810 030 A (PERKIN ELMER CORP) 3. Dezember 1997 (1997-12-03) * Zusammenfassung * * Seite 11, Zeile 17 - Seite 11, Zeile 49 * * Abbildung 9 *	7,9,11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Forscherort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 15. Dezember 2000	
		Prüfer Koch, A	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur</p> <p>T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument 8: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P4C03)

ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.

EP 00 81 0855

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15-12-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19739119 A	11-03-1999	KEINE	
US 3634651 A	11-01-1972	CH 543894 A	15-11-1973
		DE 2157449 A	15-06-1972
		DK 135385 B	18-04-1977
		FR 2117351 A	21-07-1972
		GB 1304819 A	31-01-1973
		IT 942301 B	20-03-1973
		JP 49024022 B	20-06-1974
		SE 390067 B	29-11-1976
US 5346672 A	13-09-1994	US 5188963 A	23-02-1993
		US 5451500 A	19-09-1995
		US 5281516 A	25-01-1994
		EP 0632839 A	11-01-1995
		WO 9319207 A	30-09-1993
		AT 167231 T	15-06-1998
		AU 7787291 A	13-06-1991
		CA 2068891 A	18-05-1991
		DE 69032410 D	16-07-1998
		DE 69032410 T	04-02-1999
		EP 0502108 A	09-09-1992
		JP 5501647 T	02-04-1993
		WO 9107486 A	30-05-1991
		US 5436129 A	25-07-1995
		US RE35716 E	20-01-1998
US 5030418 A	09-07-1991	JP 1080864 A	27-03-1989
EP 0810030 A	03-12-1997	EP 0812621 A	17-12-1997
		AT 165621 T	15-05-1998
		AU 696482 B	10-09-1998
		AU 2493495 A	07-12-1995
		AU 662494 B	07-09-1995
		AU 8832791 A	04-06-1992
		AU 9700298 A	04-03-1999
		CA 2056743 A, C	30-05-1992
		DE 69129325 D	04-06-1998
		DE 69129325 T	10-09-1998
		DE 488769 T	17-12-1992
		DE 812621 T	13-08-1998
		DE 810030 T	24-09-1998
		DK 488769 T	07-10-1998
		EP 0488769 A	03-06-1992
		ES 2033640 T	01-04-1993
		GR 92300125 T	16-03-1993

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 81 0855

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 15-12-2000.
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15-12-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0810030 A		IL 100209 A	15-03-1995
		IL 111091 A	31-12-1995
		IL 111092 A	18-06-1996
		JP 6233670 A	23-08-1994
		KR 236506 B	15-01-2000
		NZ 240800 A	26-10-1995
		NZ 270628 A	26-10-1995
		NZ 270629 A	26-10-1995
		US 5282543 A	01-02-1994
		US 5710381 A	20-01-1998
		US 6015534 A	18-01-2000
		US 5602756 A	11-02-1997
		US 5475610 A	12-12-1995

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

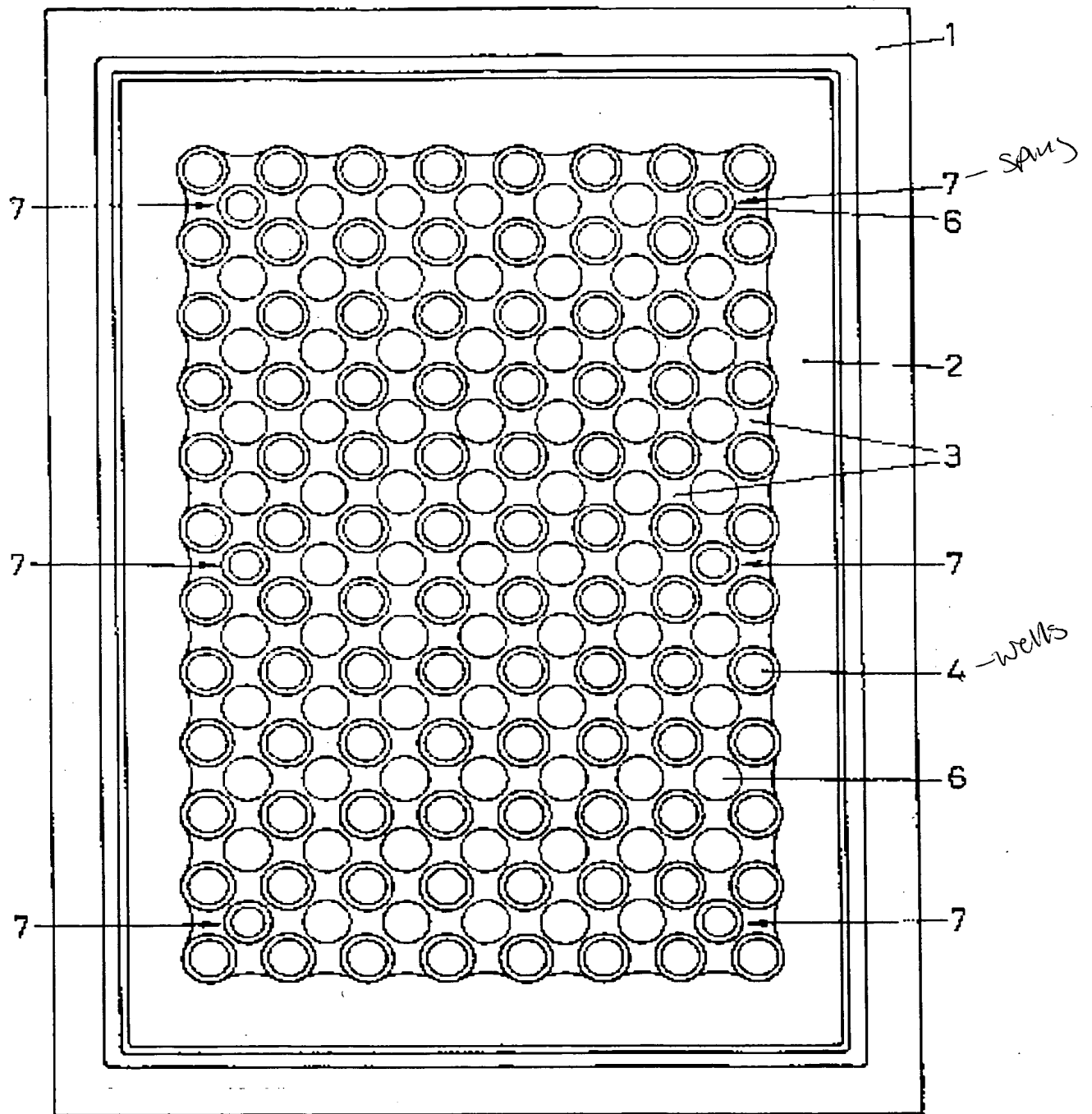


FIG. 1

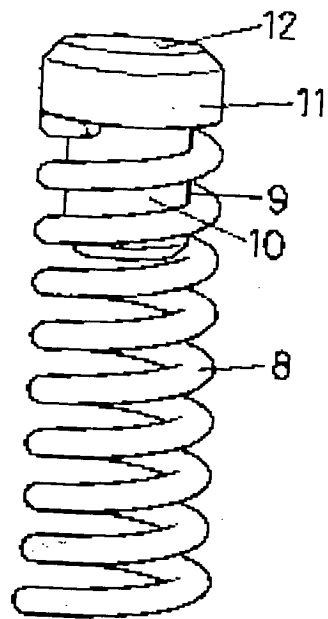


FIG. 3

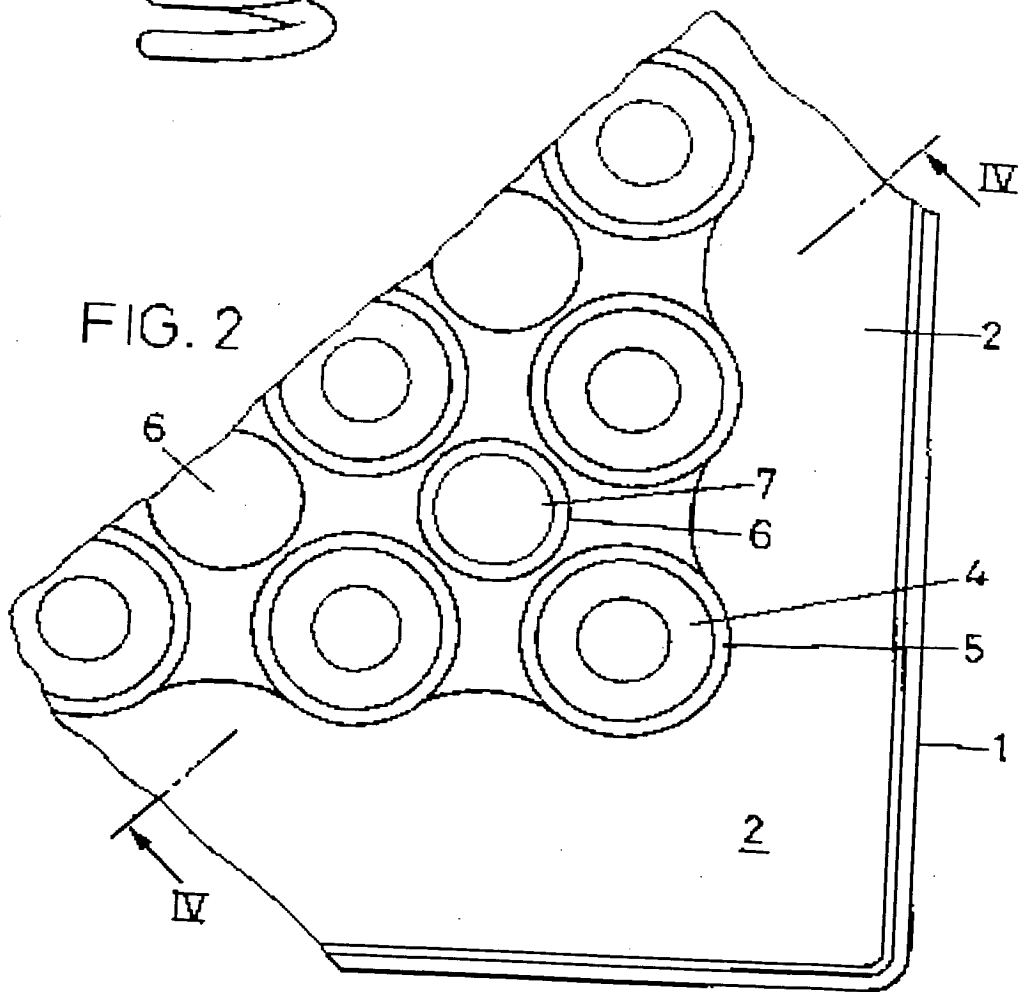


FIG. 2

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)